

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

THÈSE

N°

658

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Georges MUFFANG

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Saint-Brieuc, le 2 juillet 1901

LA

VACCINATION ANTIDIPHTÉRIQUE

ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

Président : M. TEISSIER, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

48, RUE RACINE, 48

1926

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	GILBERT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
Hygiène et clinique de la première enfance	WIDAL.
	MARFAN.
	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies des enfants.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	JEANSELME.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GUILLAIN.
Clinique des maladies du système nerveux	TEISSIER.
Clinique des maladies infectieuses	DEL BET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Sans chaire.	ROUVIÈRE.
	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
 ALGLAVE . . Pathologie chirurgicale.
 AUBERTIN . . Pathologie médicale.
 BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN . . Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE Chimie biologique.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT . . Pathologie chirurgicale.
 CHAMPY . . . Histologie.
 CHIRAY . . . Pathologie médicale.
 CLERC Pathologie médicale.
 DEBRÉ Hygiène.
 I. de JONG . . Anatomie pathologique.
 DUVOIR . . . Médecine légale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FIESSINGER . Pathologie médicale.
 FOIX Pathologie médicale.
 GARNIER . . Pathologie expérimentale
 HARVIER . . Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER Urologie.
 HOVELACQUE . Anatomie.

MM.

JOYEUX . . . Parasitologie.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LARDENNOIS Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER . . Obstétrique.
 LEMAITRE . . Oto-rhino-laryngologie.
 LÉVY-SOLAL . Obstétrique.
 LHERMITTE . Pathologie mentale.
 LIAN Pathologie médicale.
 MATHIEU . . Pathologie chirurgicale.
 METZGER . . Obstétrique.
 MOCQUOT . . Pathologie chirurgicale.
 MONDOR . . . Pathologie chirurgicale.
 MOURE . . . Pathologie chirurgicale
 MULON . . . Histologie.
 PHILIBERT . Bactériologie.
 RIBIERRE . . Pathologie médicale.
 RICHET Fils . Physiologie.
 TANON . . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL . Obstétrique
 VERNE . . . Histologie.
 VILLARET . . Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

GOUGEROT . Pathologie médicale
 GUÉNIOT . . Obstétrique.

MM.

RETTNER . . Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.

AUVRAY. . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . Clinique chirurgicale.
LAIGNEI-LAVASTINE. Clinique médicale.
LEREBOULLET. Clinique médicale in-
fantile.

MM.

LÉRI. Clinique médicale.
LŒPER. . . . Clinique médicale.
PROUST. . . . Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ. . . Clinique chirurgicale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
CHAILLAY BERT		Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A LA MEMOIRE DE MON FRÈRE AINÉ

A MON FRÈRE

A MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TEISSIER

Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ZOELLER
du Val-de-Grâce

*En hommage pour ses conseils et
pour son œuvre que ces pages se
sont efforcées de retracer.*

A LA MÉMOIRE DE MES PREMIERS MAÎTRES
A L'HOTEL-DIEU D'ANGERS

M. le Professeur THIBAUT

M. le Professeur MONPROFIT

A MES MAÎTRES DE L'HOPITAL COCHIN

M. le Docteur OETTINGER

M. le Docteur LAUNAY

M. le Docteur LÉRI

M. le Docteur CHEVASSU

M. le Docteur FOURNIER

A MES CHEFS

LA VACCINATION ANTIDIPHTÉRIQUE

ETAT ACTUEL DE LA QUESTION

INTRODUCTION

L'admirable sérum antidiphtérique de Behring et de Roux ne constitue pourtant qu'un pis aller dans la lutte contre cette maladie. Il s'en faut que les résultats de la sérothérapie antidiphtérique soient pleinement satisfaisants, malgré l'immense progrès qu'ils ont apporté : si 1.400 personnes mouraient tous les ans à Paris de la diphtérie vers 1890, 150 en meurent encore à l'heure actuelle. Aux Etats-Unis, c'est 1/100 des décès soit 10.000 par an qui sont provoqués par elle, et ce chiffre représente le 1/10 de celui de la morbidité.

On voit donc l'intérêt majeur de ce but : l'extinction de la diphtérie, intérêt qui paraîtra encore plus grand lorsqu'on aura remarqué la résistance croissante du bacille diphtérique à la sérothérapie qui exige pour être efficace des doses sans cesse accrues de sérum. Nous sommes fondés à craindre qu'un jour prochain, le sérum antidiphtérique devienne inefficace, comme cela s'est passé pour le sérum antiméningococcique.

On a pourtant réussi dans une certaine mesure la prophylaxie de la diphtérie par l'injection préventive de sérum. En cas d'épidémie ou bien dans les services hospitaliers, l'injection préventive de sérum pratiquée chez les sujets dont le Schick positif a révélé la sensibilité donne des résultats assez satisfaisants, et la méthode

mérite d'être conservée pour la résistance instantanée qu'elle donne au bénéficiaire, mais il faut savoir que cette immunité artificielle dure à peine trois semaines, qu'elle est précaire — Blumenau a vu 5 % de diphtéries chez 348 personnes ainsi tractées — qu'enfin sa répétition expose aux fâcheux incidents de l'anaphylaxie.

Le champ reste donc ouvert aux chercheurs qui tentent de vacciner l'homme contre la diphtérie comme on vaccine le cheval. Cette immunisation est possible puisque le sérum des diphtériques guéris présente un pouvoir antitoxique, puisque même un certain nombre de sujets sont immunisés sans avoir été malades comme la réaction de Schick permet de le montrer facilement depuis 1913.

Peut-on réaliser cette vaccination à l'aide des corps microbiens comme dans les autres maladies infectieuses étudiées jusqu'alors ? Non : la diphtérie est une toxémie, non une septicémie, et les vaccinations microbiennes tentées à diverses reprises sur l'homme et sur les animaux demeurent inefficaces sauf dans les cas où l'emploi de bacilles atténués a réussi, grâce à de petites quantités de toxines mises en liberté.

Il faut donc se servir de la toxine elle-même. Une difficulté surgit alors : l'extrême toxicité de cette toxine chez l'homme. Trois façons de tourner l'obstacle peuvent être envisagées.

Utiliser des doses extrêmement faibles et longuement répétées. Les résultats sont encourageants, mais purement de laboratoire.

Mettre le remède à côté du mal, l'antitoxine à côté de la toxine. Les résultats assez satisfaisants permettent les premières applications en grand.

Supprimer la toxicité de la toxine. On pouvait craindre que le problème ainsi posé ne fut insoluble, et que toxicité et pouvoir antigènes, aspects indissociables de la toxine, ne s'en allassent de concert. Il n'en est rien : la toxine diphtérique présente une fonction toxique et une fonction antigène, comme un phénol une fonction acide et une fonction alcool, et on peut les saturer séparément : et c'est pourquoi la découverte — ou l'invention — de l'anatoxine par M. Ramon porte encore plus haut et plus loin dans le domaine de la biologie microbienne que dans celui de l'hygiène et de la prophylaxie.

Le laboratoire ayant répondu aux demandes de la clinique, celle-ci s'empare du nouveau produit et l'expérimente dans ses services hospitaliers. Trois années d'essais poursuivis par plusieurs chercheurs au premier rang desquels il faut placer M. Zoeller ont établi l'activité de l'anatoxine, son innocuité, et ont permis de pénétrer très avant dans l'intelligence de la genèse de l'immunité dont on peut maintenant grâce à l'anatoxine réaction de Zoeller suivre pas à pas le développement.

L'expérimentation clinique ayant à son tour répondu aux demandes de l'hygiène sociale, l'heure de celle-ci est sonnée. Nous n'avons plus le droit de nommer des essais les applications vastes et quotidiennes qui se font maintenant dans l'armée et les écoles, ces deux grands foyers de la diphtérie. Non, dès maintenant, un accord unanime, si incroyable que cela puisse paraître en médecine, est fait sur la question et l'anatoxivaccination antidiphtérique a conquis droit de cité avec une rapidité sans précédent dans l'histoire. Elle doit cela à sa sécurité, à son efficacité et à son absence totale de dangers.

Mais il est de l'homme de n'être jamais entièrement satisfait. Aussi dès à présent, cherche-t-on des perfectionnements à l'anatoxivaccination en la simplifiant encore, en accroissant et en accélérant la production d'antitoxine. De plus on peut envisager l'association d'autres vaccinations spécifiques, que l'on ferait simultanément.

Enfin ce n'est pas sortir de notre sujet que de signaler les adaptations de la méthode de vaccination par anatoxine à d'autres infections à toxines solubles, comme la dysenterie, le tétanos ou le botulisme, adaptations qui donnent déjà mieux que des promesses.

CHAPITRE PREMIER

Les recherches de laboratoire.

Les premiers chercheurs qui expérimentèrent sur le bacille de Klebs Loeffler remarquèrent que, malgré la sensibilité extrême de l'espèce à la toxine certains cobayes résistaient à l'injection pratiquée pour le titrage de la valeur des toxines et devenaient immuns.

Le même phénomène se reproduisait aussi en clinique, ou la diphtérie immunise la plupart des sujets contre une récurrence.

Aussi, tandis que la sérothérapie antidiphtérique poursuivait sa carrière glorieuse, de nombreux savants cherchaient à donner à l'homme une immunité qui, pour ne pas être d'emprunt, n'en serait que plus solide.

Un premier fait important à établir est l'inutilité des vaccins microbiens. Une seule expérience s'élève contre ce fait bien établi, celle de Petruschky, lequel en 1912 vaccina une dizaine de personnes avec des bacilles diphtériques tués, et n'en vit aucune contracter la diphtérie. L'absence de démonstration de la réceptivité des sujets et de tout renseignement sur les variations du pouvoir antitoxique du sérum, le peu d'étendue et de durée de cette épreuve nous dispensent d'en tenir compte, en présence des contre-épreuves suivantes :

En 1915, Park et Zingher pratiquent, au même moment et dans le même milieu, 2 séries de vaccinations :

Six mille par le mélange toxine-antitoxine : aucun sujet ne contracte la diphtérie :

Deux cent dix par des vaccins microbiens tués : 18 diphtéries, 30 porteurs de germes.

En 1925, Pico injecte des vaccins bactériens à des lapins : aucun ne présente par la suite le moindre pouvoir antitoxique dans son sérum.

L'homme est susceptible de se créer une immunité active contre la diphtérie sans contracter la maladie.

Une expérience de Dzerygowsky, réalisée en 1902 le montre : il se fit de nombreuses inoculations de très petites doses de toxine et put constater l'apparition d'un pouvoir antitoxique dans son sérum.

Mais cette méthode extrêmement intéressante par les espoirs qu'elle autorisait, n'avait aucune portée pratique, en raison de la lenteur d'action à laquelle obligeait l'extrême toxicité de la toxine diphtérique.

Cette toxicité n'est pourtant pas irréductible. Presque dès le début de la sérothérapie, on avait été frappé par la mortalité élevée du cheptel employé à la préparation du vaccin et on avait cherché à la réduire en traitant la toxine employée de diverses façons : addition de Lugol (Behring, 1892), chauffage ou même (Babès, 1895) addition d'antitoxine : c'est cette dernière méthode qui devait triompher en 1905 entre les mains de Park.

Cette réussite provoque un vif intérêt. En 1908, Théobald Smith répète cette expérience avec succès chez le cobaye, animal très sensible à la toxine diphtérique, et ayant constaté l'apparition d'un fort pouvoir antitoxique dans son sérum croit pouvoir conseiller l'essai chez l'homme de ce vaccin.

Il ressort d'ailleurs de ces travaux un fait intéressant

confirmé plus tard par M. Zoeller touchant l'hérédité passive de l'immunité : c'est que la femelle du cobaye, vaccinée complètement au cours de la grossesse ou avant, transmet aux petits une immunité qui dure deux mois : ce fait est à rapprocher de la non réceptivité des nourrissons dans les six premiers mois de leur vie.

Enfin une preuve éclatante de l'aptitude de l'homme à s'immuniser contre la diphtérie est fournie par la constatation de l'immunisation spontanée occulte, ainsi nommée par Lereboullet pour la distinguer de l'immunisation provoquée, et de l'immunisation par la maladie.

Ce phénomène ressort avec évidence de l'épidémiologie et de l'étude en grand de la réaction de Schick : on peut admettre que plus un milieu est surpeuplé, plus il contient de sujets réfractaires : l'immunité, la « contact immunity » de Zingher s'établit au prorata des contacts. Par exemple, lors de l'épidémie de Belfort en 1921, Vincent, Pilod et Zoeller trouvent 51 % de Schick positif chez les soldats d'origine rurale, contre 33 % seulement parmi les soldats d'origine citadine.

La preuve que c'est bien le bacille de Loeffler qui engendre de façon occulte l'état réfractaire est apportée par l'étude de ce qui se passe en milieu infecté, comme par exemple à l'Hôpital des Enfants Malades, où Lereboullet, dans un service chirurgical, fait les constatations suivantes :

1° Le nombre des sujets à Schick positif est relativement faible (22 %) malgré l'éloignement des enfants du milieu citadin :

2° L'âge ne joue qu'un rôle secondaire, contrairement à ce qui se passe dans les conditions habituelles.

3° La durée du séjour est l'élément primordial pour

l'acquisition de l'immunité, qui est constante chez les plus anciens qui ont passé un an dans le service ;

4^o Un mauvais état général ne semble pas faire obstacle à l'acquisition de l'immunité.

Au contraire, dans les services éloignés de tout contag (Hôpital d'Antony) aucun sujet n'acquiert l'immunité.

Donc l'homme peut se vacciner naturellement et artificiellement contre la diphtérie. Reste à trouver une solution pratique.

CHAPITRE II

La vaccination par les mélanges de toxine et d'antitoxine.

En 1913, au Congrès de pathologie interne de Wiesbaden, Behring annonce qu'il a enfin trouvé le vaccin antidiphtérique, formé comme l'avait annoncé Theobald Smith, d'un mélange de toxine et d'antitoxine contenant une « pointe de toxine. »

Hohn, Viereck, Zengmeister confirment ses résultats.

Toutefois la méthode n'est pas encore absolument au point comme l'indiquent les variations successives dans la composition du mélange, et le soin que met Behring à ce que qu'aucune expérience de ses produits n'ait lieu en dehors de son contrôle.

Pourtant, dès 1914, on peut publier les résultats de la vaccination de 3.000 personnes, vaccination pratiquée avec le vaccin TAVII, lequel contient un excès de toxine de 10 Ln par centimètre cube (le Ln, ou **limen necrosis**, étant la plus petite dose qui, injectée dans le derme du cobaye, détermine de la nécrose). Pour comparer avec l'échelle d'Erlich, on pourra se rappeler que d'après Römer $500 \text{ Ln} = 1 \text{ dose toxique d'Erlich}$.

Ce vaccin n'est pas inoffensif, car 10 Ln sont susceptibles de déterminer de la nécrose chez l'homme. Aussi Behring recommande-t-il une technique compliquée : pour apprécier la réaction locale, on injecte une dilu-

tion au 1/20 de TAVII par voie intradermique, puis de deux jours en deux jours, on fait une injection de concentration croissante jusqu'à infiltration nette et obtention d'une rougeur de 2 centimètres. Cette dose finale immunisante est répétée dix jours après, la réinjection accélérant et augmentant la production de toxine.

Chez les nourrissons, moins sensibles, on opérera même, avec le mélange TAVI, lequel contient un excès de 100 Ln par centimètre cube.

En plus de la réaction locale, souvent accompagnée de douleur et de tension, il y a fréquemment adénopathie régionale et fièvre pendant quarante-huit heures, ce qu'il vaut mieux chercher à éviter, car (Hajemann) il n'y a pas de rapport entre la production d'antitoxine et la violence de ces réactions.

On évolue la production d'antitoxine par la technique de Römer, en injectant dans le derme d'un cobaye le sérum du sujet additionné de toxine, inoculation qui reste sans effet tant que la quantité de sérum suffit à neutraliser la dose minima de toxine nécessaire pour provoquer la rougeur et l'œdème de la peau.

Une cause d'erreur existait, dans le fait qu'on ne recherchait pas l'existence d'antitoxine avant la vaccination, ce qui permettait de trouver parfois un taux d'unités antitoxiques très élevé dès le huitième jour après la vaccination.

D'autre part l'ignorance où l'on était des fausses réactions dues à l'hypersensibilité du sujet aux protéines diphtériques empêchait parfois de trouver la dose minima suffisante, et devait interdire d'employer la réaction locale comme indicateur de la posologie du vaccin.

Néanmoins, les expériences de Behring et de ses nom-

breux élèves sont tout à fait concluantes quant à la possibilité de la vaccination antidiphthérique, et les résultats aussi satisfaisants que ceux obtenus un peu plus tard en Amérique, et que nous allons maintenant étudier plus en détail.

La première caractéristique des expériences des auteurs américains Park et Zingher est l'emploi constant de la réaction de Schick pour séparer les sujets réceptifs à la diphthérie des réfractaires et pour contrôler les résultats. En effet, le Schick, lorsqu'il est négatif décèle $1/30$ d'unité antitoxique par centimètre cube, alors que l'expérience de Behring lui avait montré que $1/100$ suffisait pour créer l'immunité.

D'autre part Park et Zingher reconnurent que *la fausse réaction de Schick*, réaction précoce, est un signe d'immunisation acquise suffisante. Ces auteurs employèrent d'abord un vaccin hypo-neutralisé, constitué par une toxine très forte stabilisée par un séjour de six mois dans la glacière, diluée de façon que 1 centimètre cube = 3 L +, L + étant la dose qui tue en quatre ou cinq jours le cobaye de 250 grammes, et additionnée de 85 % d'unités antitoxiques. Depuis 1924, Zingher emploie un mélange ne contenant que $\frac{L +}{40}$ par centi-

mètre cube, et les résultats sont toujours excellents.

Le vaccin ci-dessus est employé à raison de 3 injections de 1 centimètre cube, pratiquées à une semaine d'intervalle. Il y a un peu de rougeur et de tension douloureuse au point d'inoculation, et cette réaction, peu prononcée chez les jeunes est très vive chez les sujets à fausse réaction de Schick et encore plus chez ceux qui ont présenté un *faux Schick* puis un vrai. Dans les cas

les plus accentués, il y a une poussée fébrile fugace, et exceptionnellement un état de collapsus passager. Enfin, comme on n'injecte que 1/200 de centimètre cube d'antitoxine il n'y a pas à craindre d'anaphylaxie.

La vaccination ne doit d'ailleurs pas être appliquée indistinctement. Park, Zingher, Rohmer, par titrage sur le cobaye, montrent que les nourrissons sont de mauvais producteurs d'antitoxine. Il ne convient pas de les vacciner.

Chez l'enfant de 6 mois à 2 ans, le Schick est positif dans plus de 80 % des cas : il faut vacciner.

Après 6 ans, la proportion des Schick positifs est de plus en plus faible : on ne vaccinera donc que ceux-ci.

Y a-t-il des contre-indications tirées de l'état du sujet ?

Park et Zingher ne le pensent pas. Pourtant Behring et Rohmer croient devoir éliminer les lymphatiques, les scrofuleux, les tuberculeux, les albuminuriques.

Les résultats pratiques de la vaccination sont d'autant plus intéressants qu'ils ont porté sur un grand nombre de cas : Park et Zingher ont vacciné 32.000 écoliers à New-York, Shrøder 50.000 à Brooklyn en 1920 et qu'ils ont été contrôlés par de nombreux savants.

O'Brien, Eagleton, Okell, Baxter en Angleterre, Henseval en Belgique, Görter et en Bokkel Huinink en Hollande, Rohmer, Zillhardt et Lévy en France.

Tous les résultats sont identiques : l'antitoxine du sérum ne commence à augmenter que cinq à dix jours après la première injection. Elle est maximum après un mois si l'on ne fait qu'une seule piqûre.

Si l'on répète les injections sous le contrôle du Schick, comme Park, on trouve :

Après 1 injection, 80 % de sujets immunisés.

Après 2 injections, 90 %.

Après 3 injections, 95 %.

Les résultats se maintiennent après six mois (Maus), sept mois (Byard, 96 %), un an (Henseval, 94 %), deux ans (Schroeder, 92 %), cinq ans (Schroeder). C'est peine si Park a vu réapparaître 1,5 % de Schick positifs.

Pourtant il faut noter, que, si le Schick devient négatif et le reste solidement, l'examen par la méthode de Römer montre que l'antitoxine disparaît rapidement : Görter et T. B. Huinink n'en ont presque jamais retrouvé après un an chez les adultes, ni Rohmer et Lévy chez les nourrissons sauf toutefois chez les sujets porteurs de germes.

On peut admettre avec Rohmer la distinction d'une immunité humorale liée à la présence d'antitoxine dans le sang, de courte durée, et d'une immunité tissulaire ou cellulaire caractérisée par la faculté de réagir à l'apparition d'anticorps par une production intense d'antitoxine : en effet (Görter et T. B. Huinink) il suffit d'une nouvelle injection chez un vacciné pour que deux jours après on trouve un fort pouvoir antitoxique dans le sérum. C'est là ce que M. Zöller devait appeler plus tard la réactivité acquise.

Au point de vue pratique, les quelques exemples suivants vont démontrer la grande efficacité de la vaccination :

Bieber revoit en 1919 1.157 enfants vaccinés en 1913 par Behring, dans une région où la diphtérie est épidémique :

633 sont complètement immunisés, 269 incomplètement et 255 douteux : 4, 6 % seulement ont eu la diphtérie, au lieu de 15 % chez les non vaccinés.

A New-York, à la suite des vaccinations en grande série entreprises par Park, la mortalité par diphtérie tombe de 21 pour 100.000 en 1915-1919 à 14.5 en 1920-1923, alors qu'à côté, à Fall Rivers, elle se maintient à 28.

Enfin il y a quelques observations de diphtérie chez les vaccinés (Park, Rohmer, Meyer) : il s'agit toujours de cas benins, pour lesquels on peut se passer de sérothérapie malgré la forte virulence du bacille et des contaminations massives.

Pourtant nous ne devons pas quitter la vaccination antidiphtérique par les mélanges T.A. sans signaler qu'ils ont donné lieu à plusieurs accidents graves : à Dallas, 40 réactions graves et 5 décès par myocardite, à Boston, 42 réactions graves sur 54 enfants vaccinés.

On a invoqué des vaccins mal préparés, ou encore des vaccins dissociés à la longue. Cependant les auteurs américains, Park, Bauzhaft et Granwald, Kirkbride et Down'ont jamais vu augmenter la toxicité du mélange T.A. sous aucune influence. En revanche, Ramon a montré la possibilité de dissocier dans certaines conditions le complexe T.A. par l'action de l'acide acétique et de la chaleur, et de neutraliser la toxine en récupérant l'antitoxine.

Néanmoins ces insuccès dangereux ont rappelé l'attention sur les mélanges surneutralisés, dont Opitz, puis Lœwenstein avaient montré le pouvoir immunisants chez les animaux.

Kassowitz, puis Bieber, avec seulement 0 cc. 2 du mélange de Lœwenstein obtient la négatation de 92 % des réactions de Schick positives. Les vaccins se

montrent atoxiques, inoffensifs, très stables, mais ils donnent une immunisation très lente.

En 1922, Renault et P.-P. Lévy emploient un mélange de toxine et d'antitoxine formé de 1 centimètre cube de toxine diluée contenant 50 unités toxiques et de 0 cc. 5 de sérum dilué à 50 unités antitoxiques. Ils injectent trois fois cette dose, de huit jours en huit jours, en ayant soin de faire le mélange extemporanément. Les injections peuvent déterminer de l'élévation de température, parfois des nausées et des vomissements, mais pas de réaction locale.

L'examen des sujets montre que pendant quinze jours grâce à l'action du sérum il y a une immunisation passive, qui disparaît ensuite, puis l'immunisation active se rencontre du deuxième au quatrième mois dans la moitié des cas, du quatrième au sixième dans 90 % des cas.

Cette méthode est sans danger, sûre, mais lente et compliquée.

CHAPITRE III

L'Anatoxine.

Tel était l'état du problème en 1923 : résolu, mais sans élégance. Par une voie singulièrement détournée, la bonne solution arrivait pourtant, et voici les étapes qu'elle eut à franchir.

Nicolle (de Paris) découvrit un phénomène curieux, la floculation des mélanges d'antigènes et d'anticorps. Il fit, en 1920, quatre communications à l'Institut Pasteur sur ce sujet, en collaboration avec Mme-Cesari et Debains.

En 1923 Ramon reprend la question au point de vue de la toxine et de l'antitoxine diphtérique. Il constate la floculation, et il peut préciser que pour des toxines fraîches, la floculation survient d'abord dans les tubes à essai où toxine et antitoxine fraîches se neutralisent exactement.

On dispose donc ainsi d'une méthode simple et sûre pour apprécier la toxicité des toxines fraîches. Mais si l'on suit la puissance toxique et le pouvoir floculant d'un bouillon de culture diphtérique, on constate que les 2 courbes, exactement superposables jusqu'au huitième jour, divergent à ce moment, le pouvoir toxique baissant lentement à la glacière, rapidement à l'étuve, tandis que le pouvoir floculant reste sensiblement identique à lui-même.

De toutes les propriétés de la toxine diphtérique, la plus intéressante est évidemment le pouvoir antigène. Que devient-il, dans l'involution de cette toxine? Tombe-t-il comme le pouvoir toxique? Reste-t-il stable comme le pouvoir floculant? C'est cette dernière éventualité qui se réalise, comme le démontre une nouvelle expérience de Ramon : des chevaux sont préparés par des doses de toxine, égales au point de vue de leur pouvoir floculant, inégales quant à leurs pouvoirs toxiques, car les unes sont fraîches, les autres vieilles par un séjour de deux semaines à l'étuve : les chevaux sont tous également immunisés. Tous les sérums obtenus ont le mêmes qualités neutralisantes.

Mais alors, poussant les choses à l'extrême, il est possible de préparer une toxine diphtérique rendue complètement atoxique. La chance venant à point à l'aide du travail et de l'observation, Ramon trouve sur sa table de laboratoire le neutralisant si longtemps cherché de la toxine diphtérique. Alors que l'iode, le lugol employés jadis par Behring et Babès abîmaient la toxine en bloc, atténuant la toxicité mais détruisant aussi le pouvoir antigène, Ramon s'aperçoit que le vulgaire formol du commerce à 35 % dont il ajoute un deux millièmes à ses bouillons pour les conserver hâte la disparition du pouvoir toxique de la toxine diphtérique sans diminuer — en ralentissant à peine — le pouvoir floculant. La toxicité disparaît encore plus vite si au formol on ajoute l'action vieillissante de la chaleur.

Ramon perfectionne l'expérience. Voici une toxine dont un huit centième de centimètre cube tue en quatre jours le cobaye-type de 300 grammes. On l'additionne de 30/1000 de formol et on la chauffe quelques jours à 40 degrés.

Maintenant, 5.000 doses mortelles : soit 6 centimètres cubes sont devenues inoffensives pour le cobaye ; elles ne déterminent aucun trouble. Cependant le pouvoir floculant est intact et si ce que nous avons appris précédemment est exact, le pouvoir immunisant doit l'être aussi ; par conséquent le cobaye doit être immunisé.

En effet, Ramon injecte à une série de cobaye 4 centimètres cubes d'anatoxine : c'est le nom de la toxine traitée par le formol. Il attend quinze à dix-huit jours, et leur injecte 1, 2, 3 doses mortelles : les cobayes résistent. Un mois après la vaccination par l'anatoxine 50 à 100 doses mortelles ne les tuent pas. Bien mieux, une nouvelle injection de 1 centimètre cube d'anatoxine les rend capable de résister dix jours après à 1.000 ou même à plusieurs milliers de doses mortelles. Et il s'agit du cobaye, animal sensible entre tous à la toxine diphtérique, chez lequel réussir une vaccination par les mélanges TA constitue une curiosité de laboratoire.

Enfin, le cobaye ainsi traité est devenu réfractaire à l'inoculation de la diphtérie, et cela pour une longue période.

Chez le cheval, l'anatoxine se montre équivalente à la toxine pour la production du sérum. Ramon met même en évidence un fait curieux : si on reprend par la toxine un cheval traité par l'anatoxine, le pouvoir antitoxique de son sérum ne recommence à croître que lorsque l'injection de toxine est devenue égale ou supérieure (au point de vue de la floculation) à la dernière injection d'anatoxine.

« L'anatoxine se montre d'autant plus immunisante qu'elle exige pour floculer une plus grande quantité d'antitoxine, et, à égalité qu'elle flocule plus rapidement .»

Sa valeur immunisante se montre au moins égale à celle des toxines chez les chevaux de l'institut Pasteur, et même supérieure depuis l'utilisation d'un nouveau procédé qui permet d'agir sur l'organisme animal pour l'amener à exercer avec plus de facilité et d'intensité les fonctions en jeu dans la production de l'antitoxine. Ce procédé consiste à additionner l'anatoxine diphtérique d'un peu de poudre de tapioca.

Il faut enfin signaler que aucune des modifications apportées à la préparation de l'anatoxine ne l'a améliorée. C'est ainsi que Larson a essayé d'atténuer la toxine en la mettant en contact de six à douze heures avec le ricinoléate de soude, à doses égales. Une seule injection, chez 100 enfants lui a donné 50 % de vaccinés, mais l'atténuation de la toxine semble fragile, ce qui pourrait exposer à des accidents.

Glenny et Hopkins ont préparé une anatoxine conservant une pointe de toxine, mais aux essais, entre les mains de Zingher, elle s'est révélée inférieure à l'anatoxine de Ramon.

CHAPITRE IV

Le mécanisme de la vaccination.

La sérothérapie se propose d'attaquer et de détruire le germe diphtérique.

C'est le terrain que la vaccination tend à modifier, pour, de réceptif, le rendre immun.

Comment se fait ce passage de la réceptivité à l'immunité ? C'est ce que nous allons étudier, d'après les travaux de M. Zoeller, à l'aide de deux réactions : celle de Schick, et celle de l'anatoxine.

Notons tout d'abord que la réaction de Schick est « purement toxinique ». Elle traduit la résistance de l'organisme à l'égard de la toxine mais non de la maladie diphtérique.

L'anatoxi-réaction est quelque chose de bien différent. Son nom a induit en erreur bien des gens, qui ont cru que l'anatoxine en constituait l'élément spécifique. Il n'en est rien : nous savons que son injection en quantités énormes ne provoque jamais de réaction chez le cobaye.

Autre chose nous en avertit : c'est son rigoureux parallélisme avec la *fausse réaction de Schick*, laquelle coexiste souvent avec la vraie. Si l'on admet que *le Schick* est une réaction toxinique, et c'est un fait maintenant hors de doute, il faut admettre aussi que la

fausse réaction de Schick, et par conséquent l'anatoxivation est autre chose.

M. Zoeller a élucidé la question : substituons à l'anatoxine une culture très diluée de bacilles diphtériques stérilisés et lavés, nous obtenons encore les mêmes résultats : donc la réaction à l'anatoxine est spécifique des protéines diphtériques qu'elle contient. Un sujet au Schick fortement positif, qui n'a jamais été de sa vie en contact avec un bacille diphtérique n'est pas sensibilisé aux protéines diphtériques. Aussi les traces infimes qu'on lui injecte en même temps que l'anatoxine ne déclenchent aucune réaction : l'anatoxiréaction de Zoeller reste chez lui négative.

Au contraire, voici un autre sujet au Schick positif, peut-être un peu moins fortement que le précédent. A la différence du premier il a subi une légère atteinte du bacille diphtérique : chez lui, l'injection d'anatoxine déterminera, par une sorte d'anaphylaxie locale, une violente réaction : il aura ce que nous appellerions volontiers un « Zoeller » fortement positif.

Comment dans un milieu épidémique se comporteront ces deux sujets ? Ce sera le premier qui contractera la diphtérie, et quant au second, on le retrouvera, quelques mois plus tard, doué d'un Schick négatif.

Nous venons de schématiser. Allons encore plus loin dans l'étude de la réceptivité à la diphtérie. Parmi nos sujets à Schick positif, donc réceptifs, à anatoxi-réaction négative, donc anergiques, tous ne seront pas frappés, et parmi les victimes, toutes ne le seront pas également : c'est que, à côté de la présence chez un sujet d'antitoxine diphtérique, il faut envisager son aptitude à en produire sous une stimulation définie : c'est la

réactivité naturelle, inégale extrêmement d'un homme à l'autre, et parfois absente totalement, comme chez ces malades qui font des diphtéries récidivantes sans jamais s'immuniser.

Ce sont ces malades qui mettent une borne à l'efficacité de la vaccination antidiphtérique.

Du reste, si nous étudions l'anatoxiréaction chez les sujets à Schick négatif nous constatons les mêmes différences : les uns ont une anatoxiréaction positive : ce sont ceux dont l'immunité est de fraîche date ; les autres sont négatifs : leur immunité, puissamment installée neutralise si promptement les protéines diphtériques qu'elles n'ont pas le temps de déclancher une réaction

Pour preuves on peut invoquer à l'appui de cette conception que dans un même milieu le type des sujets observés évolue au fur et à mesure que leur exposition à l'épidémie est plus récente.

Au début d'une épidémie légère, nombreux sont les sujets réceptifs et neufs (Schick positif, anatoxiréaction négative).

Si l'épidémie est plus intense, on observera un fort pourcentage de sujets allergiques, à Schick positif, mais à anatoxiréaction négative, tandis que les sujets neufs deviennent l'exception.

Que cette forte épidémie se prolonge ; les hommes auront acquis pour la plupart l'immunité (Schick négatif) et seront encore en pleine allergie (anatoxiréaction positive).

Voilà l'essentiel de ce qui se dégage des observations faites en Rhénanie par M. Zoeller. Ces vues semblent pleinement confirmées par les observations faites par

MM. Lereboullet, Boulanger, Pilet et Lelong sur des sujets à différentes étapes de la maladie.

Au début 37 % d'anatoxiréactions positives.

A la période d'état, dans les diphtéries banales :
71 %.

A la période d'état, dans les diphtéries graves :
20 %.

A la terminaison dans les diphtéries banales : 69 %.

A la terminaison, dans les diphtéries graves survivantes : 67 %.

A la convalescence dans les diphtéries banales :
100 %.

A la convalescence, dans les diphtéries graves :
100 %.

CHAPITRE V

La technique et les résultats de l'anatoxivaccination

Nous sommes en possession d'un vaccin. Comment allons-nous l'utiliser pour lui faire rendre son maximum d'efficacité? Etudions pour le savoir ce qui se passe chez des sujets à Schick négatif soumis à une seule vaccination par 0 cmc. 5 d'anatoxine.

Le pouvoir antitoxique passe de moins de $1/10$ d'unité antitoxique par centimètre cube, avant, à 2, 3 et 4 unités huit jours après, une dizaine un mois plus tard, une vingtaine au bout de deux mois.

Pratiquons 2 injections de $1/2$ et 1 centimètre cube à une semaine d'intervalle : le pouvoir antitoxique, de $1/10$ avant l'expérience, de 2 au moment de la seconde piqûre, atteint 10 à la deuxième semaine, 30 à la troisième et 50 à la septième. Quatre mois plus tard elle est encore de 25.

Opérons maintenant chez des sujets à Schick positif ; les résultats sont absolument superposables, à cela près que le pouvoir antitoxique du sérum atteint rarement des chiffres aussi élevés, et au bout de quatre mois, nous devons nous contenter de $1/10$ à $1/5$ d'unité antitoxique dans le sérum, chiffre d'ailleurs largement suffisant. et d'un Schick négatif.

De ces expériences de M. Darré ressort le renforcement

du pouvoir antitoxique par les injections successives. Les travaux de M. Zoeller devaient lui montrer que l'intervalle optimum entre la première et la deuxième piqûre était de quinze jours.

Deux piqûres ne sont pas suffisantes, M. Roubinovitch l'a montré. Sur 83 sujets à Schick positif vaccinés par 0 cmc. 5 d'anatoxine, trente jours après, 37 % d'entre eux ont un Schick négatif. On revaccine les autres avec 1 centimètre cube d'anatoxine. Au bout de vingt jours le chiffre global des Schick négatifs a passé à 81 %. On revaccine de la même façon le restant et on attend vingt jours : un seul sujet, un hyperreceptif, garde encore son Schick positif.

Il faut donc faire trois piqûres, la troisième huit jours après la seconde environ.

On n'observera jamais de réactions marquées. Celles-ci qui atteignent exceptionnellement 39 degrés ne peuvent se produire si l'on élimine par l'anatoxi-réaction les sujets trop sensibles aux protéines diphtériques et qui présentent une rougeur et un œdème plus large qu'une pièce de 5 francs. On pourra aussi éliminer les sujets trop tarés, quoique, probablement, la vaccination soit inoffensive pour eux.

Les résultats éloignés de la vaccination doivent être envisagés à un triple point de vue :

L'antitoxine du sérum ne tarde pas à tomber, après un an, à un chiffre très bas (Darré).

La réaction de Schick redevient assez souvent positive (1 sur 7, Zoeller).

La réactivité acquise est intacte, et une seule injection de 0 cm. 5 d'anatoxine suffit pour rebâtir en moins de huit jours l'appareil de défense au complet.

Voyons maintenant les résultats de la vaccination employée en grand sur des collectivités. Deux cas peuvent être envisagés : on opère en milieu sain, ou à l'occasion d'un cas sporadique, comme MM. Martin, Loiseau et Lafaille, ou en pleine épidémie, comme M. Zeller.

Au sanatorium de Banyuls, un cas de diphtérie s'étant produit on pratique du 5 juillet au 20 août la vaccination de 223 enfants : aucun cas de diphtérie. Le nombre des réactions ne dépasse pas 18 %, et 2, 5 % seulement sont au-dessus de 39 degrés pour la primo-injection. Pour la troisième, il n'y a plus de réactions fortes, et seulement 12 % de réactions moyennes ou faibles. Aucune aggravation ne s'observe jamais chez les sujets vaccinés.

8.450 sujets vaccinés par divers médecins dans des écoles, des lycées, des asiles ou des sanatoriums confirment l'exemple que nous avons donné, et ce chiffre montre que la vaccination tend à se diffuser.

En milieu épidémique, M. Zeller a pratiqué trois campagnes de vaccination dans les troupes de Rhénanie, en 1924 et 1925. Du 15 au 18 août 1924, il vaccine 143 sujets à Schick positif avec 0 cm. 5 d'anatoxine. Au début du mois de septembre, 102 sont revaccinés avec 1 centimètre cube.

Du 1^{er} septembre au 4 novembre, aucun cas de diphtérie parmi les bivaccinés, un seul cas bénin parmi les monovaccinés, 108 cas parmi les non vaccinés.

Huit mois plus tard, aucun cas de diphtérie n'a été observé chez les vaccinés restant au corps, mais 29 se sont déclarés chez les non vaccinés.

Ces résultats excellents s'expliquent en partie par le

fait que la vaccination entreprise à la fin d'une poussée épidémique a été facilitée par la diffusion même des bacilles diphtériques, qui se traduisait par une proportion élevée de sujets à anatoxi-réaction positive. D'autre part la maladie s'était chargée d'éliminer les sujets les plus fragiles.

La troisième campagne pratiquée au début d'une épidémie est plus instructive (juillet, août 1925).

Dans un régiment de cuirassiers, 155 soldats arrivent au mois de juin ; 17 échappent au contrôle, 138 sont présentés à la vaccination ; 50 ont un Schick négatif, 28 des autres reçoivent 1 ou 2 injections, 60, 3 injections.

Du 23 juin au 1^{er} novembre 50 % de diphtérie chez les mono ou bivaccinés, 50 % chez les non vaccinés réceptifs, 10 % chez les trivaccinés.

Du 1^{er} novembre au 1^{er} janvier : aucun cas de diphtérie chez les vaccinés ; 10 cas chez les non vaccinés, dont 9 chez des recrues. Les résultats moins beaux s'expliquent par la plus faible proportion de sujets allergiques, 5 à 30 % au lieu de 51. Il importe d'ailleurs de préciser que les cas d'angines observés chez les vaccinés ont été particulièrement bénins, et que, souvent, on a pu se dispenser de toute sérothérapie. D'autre part, n'oublions pas qu'une angine banale peut s'observer chez un porteur de germes sans être une angine diphtérique.

Il est permis d'espérer que la recherche des porteurs de germes deviendra bientôt superflue en milieu vacciné, ceux-ci étant les plus sûrs auxillaires de la vaccination préventive.

On pourrait aussi, en présence d'une angine apparue chez un vacciné, injecter non du sérum, mais de l'anatoxine, pour stimuler la réactivité acquise.

CHAPITRE VI

L'avenir de l'anatoxivaccination.

Est-il possible d'améliorer l'anatoxivaccination, de la rendre plus rapide et plus intense ? On a tenté vainement, comme nous l'avons vu, de modifier le vaccin. C'est du côté de la technique qu'il faut chercher, et c'est encore M. Ramon qui nous ouvre la voie.

Certains chevaux donneurs de sérum font accidentellement des abcès au point d'inoculation de la toxine ou de l'anatoxine. Or ils produisent un sérum beaucoup plus riche en antitoxine. M. Ramon a voulu reproduire systématiquement cet accident favorable en provoquant l'œdème local sans infection ni abcédation. Après de longues recherches, il s'est arrêté à la farine de tapioca qui semble exalter beaucoup le pouvoir antigène de l'anatoxine à laquelle on la mélange.

Un fait analogue s'observe chez l'homme : nous avons signalés que les sujets allergiques, aux anatoxiréactions positives, s'immunisent facilement.

Mais on ne peut songer à employer chez l'homme la farine de tapioca. Aussi M. Zoeller a eu l'idée de déclancher cette réaction locale désirée, simplement par une injection de T. A. B. C'est là un vaccin associé, qui donne les meilleurs résultats au point de vue de la production d'antitoxine diphtérique, sans nuire à la vaccination antityphoïdique.

On peut aussi envisager l'association des anatoxivaccinations diphtérique et tétanique, et il semble que ces deux vaccinations se renforcent l'une l'autre. Mais ici, nous entrons dans le domaine des expériences en cours.

CONCLUSIONS

1° La diphtérie, malgré la sérothérapie, continue à être un fléau dont il faut poursuivre la disparition par la vaccination.

2° De tous les vaccins antidiphtériques préconisés, un seul, et le plus récent subsiste aujourd'hui, après s'être imposé comme étant le « meilleur antigène connu capable de susciter chez l'homme l'apparition d'antitoxine » : l'anatoxine diphtérique de Ramon.

3° Son emploi est sans aucun danger s'il est fait sous le contrôle de l'anatoxiréaction de Zoeller qui permet d'éliminer les très rares sujets hypersensibles. Il est extrêmement sûr si l'on pratique 3 injections de 1/2 centimètre cube, 1 centimètre cube et 1 cmc. 1/2, la deuxième à trois semaines de la première et la troisième huit jours après la seconde.

4° L'anatoxivaccination s'impose au cours d'une épidémie grave où elle réduira de façon notable le nombre des diphtéries et en atténuera la gravité. Un cas sporadique doit faire vacciner méthodiquement l'entourage.

5° Il est très souhaitable que l'anatoxivaccination s'impose à toute la population, au même titre que la vac-

cination antivariolique ou antityphoïdique ; on peut d'ailleurs l'associer avec avantage à cette dernière, et à une vaccination antitétanique basée sur le même principe.

Vu : le Président de la thèse,
M. TEISSIER

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. LAPIE

BIBLIOGRAPHIE

- Aldershoff*. — Un nouveau moyen de lutte contre la diphtérie (Tijdschriftvoor Sociale Hygiene, 1922, 64).
- Alvarez*. — La réaction de Schick et la vaccination antidiphtérique (Medicina Ibera, 1925, n° 416).
- Anderson*. — Influence de l'âge et de la température sur la puissance de l'antitoxine diphtérique (Public Health and Max. Hosp. Bulletin, 1910, n° 9).
- Anderson et Leonard*. — Effect on freezing on toxin-antitoxine mixture (Journal of Amer. Medic. Assoc., 1924, p. 1679).
- Arloing, Nicolas, Antoine*. — Immunisation par les mélanges T. A. diphtériques (Société de Biologie, janvier 1921).
- Armand-Delille*. — La réaction de Schick (Annales de Médecine, 1922).
- Armand-Delille et Marie*. — Etude de l'immunité diphtérique par l'intradermoréaction (Bulletin de l'Académie de Médecine, 1920, p. 530).
- Aviragnet, Weil-Hallé, Marie (P.)*. — Immunité naturelle à l'égard de la diphtérie et réaction de Schick (Journal médical français, janvier 1920).
- Prophylaxie de la diphtérie, méthodes et applications (L'Hôpital, juin 1921).
- Bachmann et Barrera (de la)*. — Comptes rendus de la Société de Biologie, 1922, p. 1044.
- Bauzhaff*. — Préparation et purification de la T. A. diphtérique (Proceeding Soc. for exper. Biol. and Med. 11 avril 1920).

- Bauer.* — L'usage pratique de l'immunisation active et de la réaction de Schick dans les cercles sanitaires (Public Health News Frenton, 1923, p. 374).
- Immunisation active contre la diphtérie (New-York Med. Journal, 28 août 1920).
- Behring.* — Communication au sujet du nouveau vaccin antidiphtérique (Deutsche Med. Wochenschrift, mai 1913).
- Benemans.* — Quelques observations sur les méthodes récentes de prophylaxie antidiphtérique (Le Scalpel, 28 janvier 1923).
- Contrôle expérimental de l'effet de la vaccination antidiphtérique (Le Scalpel, juillet 1922).
- Benson.* — Effets des vaccins détoxiqués sur la persistance du bacille diphtérique (Lancet. Londres, 1923. 895).
- Bieber* — Etude rétrospective de 633 enfants vaccinés contre la diphtérie en 1913 (Deutsche Med. Wochenschrift, 1920, 1184).
- Nouvelles recherches sur la vaccination préventive contre la diphtérie avec le mélange modifié T. A. de Behring (Zentralblatt f. bacteriologie, 1922, n° 89).
- Recherches sur l'action préventive de la T. A. de Behring dans la pratique (Deutsche Med. Wochenschrift, octobre 1920).
- Bieber et Walter.* — Exposé sur la prophylaxie de la diphtérie (Zeitschrift f. Imm., 1921).
- Bingel.* — Action d'une injection intracutanée de toxine diphtérique et teneur du sérum en antitoxines chez l'homme (Münch. Med. Woch., 29 juin 1909).
- Birnberg.* — La réaction de Schick et ses applications pratiques (Saint-Paul. Med. Journal, 1915, XVII, p. 204).
- Blau.* — La réaction de Schick, contrôle et immunisation active contre la diphtérie (New-York Med. Journ., août 1920).

- Bloch.* — Etude sur l'état actuel de la vaccination antidiphtérique. Thèse Strasbourg, 1925.
- Blum.* — Immunisation active contre la diphtérie (New-York Med. Journal, 2 fév. 1918).
- Immunisation active contre la diphtérie. Résultats dans une école (American Journal of Diseases of Childrens, 1920, n° 22).
- Blumenau.* — Immunisation active contre la diphtérie d'après le principe de Dzerygowsky (Jahrbund f. Kindh., 1911, n° 74).
- Bœz.* — Diagnostic du bacille diphtérique et la vaccination antidiphtérique en 1923 (Médecine infantile, 1923).
- Bogendörfer et Zimmermann.* — Sur la réaction de Schick chez l'adulte (Münc. Med. Wochenschrift, août 1922).
- Bohme et Rieboldt.* — Immunisation active contre la diphtérie (Münc. med. Woch., 1924, p. 232).
- Boldireff.* — Essai d'immunisation de l'homme par la toxine diphtérique, et sur l'immunisation active en général (Ronsk Wratch, 1903, p. 1349).
- Bundesen.* — La Réaction de Schick d'après 800 expériences (Journal of. Med. Assoc., 20 avril 1915).
- Busson et Löwenstein.* — Sur l'immunisation avec le mélange toxine antitoxine (Central Blatt f. Bakt., 1921, n° 86; Zeitschrift f. ges. exp. Med., 1920, n° 11).
- Carey.* — La lutte contre la diphtérie (Journal of Amer. Medic. Assoc., août 1921).
- Cecolin.* — La coopération de la réaction de Schick et la vaccination antidiphtérique (Amer. J. Pub. Health. Chicago, 1923).
- Ghas, Mac Clintock et Ferry.* — Production d'immunité avec de la toxine diphtérique surneutralisée (Centralblatt f. Bact., 1911, p. 456).

- Cooke.* — Immunisation active d'infirmières contre la diphtérie (Amer. Journal of Dis. of Childrens, juin 1922).
- Coperman.* — Expérience sur la réaction de Schick et l'immunité active contre la diphtérie (Proceeding Royal Soc. of Méd., mai 1929).
- Corret.* — Diphtérino reaction et immunisation active contre la diphtérie par la méthode de Park et Zingher (Revue médicale de l'Est, août 1922).
- Costa.* — Vaccins formolés, anatoxines et anacultures (Marseille médical, 1926).
- Czerny.* — Sur la réaction cutanée à la toxine diphtérique (Méd. Klinik, 7 mai 1922).
- Darré, Loiseau et Lafaille.* — De l'immunité antidiphtérique par l'anatoxine (Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux, 9 mai 1924 et 22 mai 1926).
- Hypersensibilité des convalescents à l'anatoxine (Bulletin de la Soc. méd. des Hop., 22 juillet 1924).
- Durée de l'immunisation par l'anatoxine (Bulletin de la Soc. méd. des hôpitaux, 3 avril 1925).
- Dehn et Hamburger.* — Ce que devient une antitoxine étrangère dans l'organisme humain (Wien. Klin. Wochenschrift, 4 juillet 1907).
- Dickinson.* — La réaction de Schick pour la détermination de la sensibilité à la diphtérie (Lancet, 18 février 1922).
- Dumas, Ramon et Saïd Bilal.* — Propriétés immunisantes de l'anatoxine dysentérique (Bulletin Académie des Sciences, 27 juillet 1925).
- Dzierzgowsky.* — Sur l'immunisation active de l'homme contre la diphtérie (Zeitsch. f. Immun. Exp. Therap., 1910, p. 602).
- Eyre.* — Vaccins et protéine du bacille diphtérique (Lancet, avril 1920).

- Editorial.* — La diphtérie aux Etats-Unis (Journ. Am. Méd. Assoc, 1924, p. 922).
- Glenny, Allen et Hopkins.* — La valeur antigénique du mélange T. A. diphtérique (Brit. Journ. Exp. Path. Londres, 1923).
- Glenny, Allen et O'Brien.* — La réaction de Schick et la vaccination préventive par le mélange T. A. (Lancet, 21 juin 1921).
- Glenny, Barbara et Hopkins.* — Toxoïde diphtérique comme moyen d'immunisation (Brit. Jour. Exp. Path., 1923).
- Glenny, Hopkins et Pape.* — Modification de la toxine diphtérique par la formaldéhyde (Journ. Path and Bact., juillet 1926).
- Glenny et Sudmerser.* — Note sur la production de l'immunité par la toxine diphtérique.
- Glousman.* — Etude expérimentale de l'immunisation active contre la diphtérie (Prophilacticheskaja Médecina, 1925, n° 1).
- Glousmann.* — Les caractères du mélange subneutral T A employé pour l'immunisation active contre la diphtérie (Prophilact. Medecina, 1925, n° 12).
- Gonsalez.* — L'épreuve de Schick et la Vaccination antidiphtérique (Pediatria Española, déc. 1925).
- Goodmen.* — Durée de l'immunité passive dans la diphtérie par les injections de sérum (Journ. of Infant. dis, oct. 1908).
- Goster et Ten Bokkel Huinkin.* — La vaccination antidiphtérique (Archives de Médecine des Enfants, 1920).
- Congrès des pédiâtres de langue française, 1922.
- Græf et Ginsber.* — Quelques observations de la réaction de Schick (Journ. of amer. Médic. assoc, avril 1913).
- Groer et Kassowitz.* — Etudes sur l'immunité antidiphtérique

- (Zeitsch. fur exp. med. ther, mai 1914, juin 1914, mai 1917, mai 1919, mai 1920).
- Propriétés des anticorps diphtériques chez la mère et le nouveau né (Verhandl der Ges. fur kinderheilt. Wien, 1913).
- L'Immunité normale contre la diphtérie chez l'enfant (Zeitsch. f. Imm, n° 28, 1914).
- Guthrie, Marshall et Mass.* — Expériences d'inoculation de bacilles diphtériques dans la gorge de l'homme (Bulletin of the J. Hopkins Hosp, Baltimore, déc. 1921).
- Hartley.* — Préparation courante de l'antitoxine diphtérique (Journal of Pathol. and Bacter. 1922).
- Harvier et Requin.* — Essai d'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine en milieu scolaire (Paris Médical, 8 mai 1926).
- Heissemann et Hixson.* — Observation sur la préparation du mélange T A (Journal of Inct. Diseases, mai 1922).
- Henseval.* — Vaccination antidiphtérique par le mélange T A (Bulletin de l'Académie royale de Médecine de Belgique. 1921).
- Etude expérimentale de la réaction de Schick (Bulletin de l'Académie royale de Médecine de Belgique 1923).
- Méthode de la vaccination antidiphtérique de Behring (Compte rendus de la Société de Biologie, avril 1923).
- Henseval et Nelis.* — Recherches sur la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine en milieu scolaire (Paris Médical, 8 mai 1926).
- Hitchens.* — Etudes sur la diphtérie (Interventional Clin. Phil. 1922, p. 151).
- Hour (d').* — Vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. Thèse de Paris, 1925, n° 82.
- Jobin.* — Réaction de Schick et vaccination (Bulletin méd. de Québec, fév. 1922).

- John et Kassowitz.* — L'immunité après l'infection diphtérique (Klinische Woche, 1922).
- Johnson.* — La réaction de Schick dans la réceptivité à la diphtérie. Résultats sur 500 cas (Med. Rech. of New-York, 1918, n° 12).
- Karshoun et Spirine.* — Immunisation active contre la diphtérie (Ghigiena i Epidemiologia, 1925, n° 5).
- Kassowitz.* — Deutsch. Mediz. Woche, 1920, p. 833.
- La méthode de la prophylaxie antidiphtérique (Wien. Klin. Woche, 30 juin 1921 ; Deutsch. Med. Woche, 21 juillet 1921).
- Klebs.* — Sur la diphtérie (Verhandl. d. Congr. f. im. Mediz., 1883, p. 139).
- Kleinschmidt et Viereck.* — Communication sur les vaccins antidiphtériques de Behring (Deutsch. Med. Wochenschrift, 1913).
- Kolmer et Mashage.* — La réaction de Schick dans l'immunité à la diphtérie (Am. Journal of Disease of Children, 1915).
- Larson, Hancock et Havard Eder.* — Proceeding of the Soc. for exper (Biol. and Med., 1925, n° 22).
- Leemann.* — Quelques observations sur la réaction de Schick et l'immunisation par le mélange T A (New-Orléans Med. et Surg. Journal, 1922, p. 443).
- Lereboullet.* — L'immunisation spontanée et provoquée contre la diphtérie (Société de pathologie comparée, 9 déc. 1924 ; Revue de pathologie comparée, 20 janv. 1925).
- Lereboullet, Boulanger Pilet et Gournay.* — Résultats de la vaccination antidiphtérique à l'anatoxine de Ramon, 30 avril 1926.
- Lereboullet et Joannon.* — Immunisation spontanée contre la diphtérie en milieu hospitalier (Société de Biol., 1^{er} et

- 8 mars 1924 ; Paris médical, 25 oct. et 27 déc. 1924).
- Immunisation antidiphtérique de l'enfant par l'anatoxine. Allergie et réaction locale (Société médicale des Hôpitaux, juillet 1924).
 - L'Immunisation spontanée occulte (Journal médical français. octobre 1926).
- Lereboullet et Marie.* — Réaction de Schick et prophylaxie de la diphtérie (Bulletin de la Soc. méd. des Hôpitaux, 1921, n° 4),
- Lesbre et Verdeau.* — Anatoxine dysentérique (Bulletin de la Société de Biologie, 24 juin 1924).
- Lesné.* — Société médicale des Hôpitaux de Paris, 16 mai 1924.
- Lewison et Blett.* — Etudes sur la réaction de Schick (Journ. of. Am. Med. Assoc., 1915).
- Linenthal et Rubin.* — L'usage de la réaction de Schick dans une institution d'enfants (Boston Med. and Surg. Journal, 1915, p. 427).
- Læffler.* — Recherches sur le micro-organisme de la diphtérie (Mittl. a. d. Klin., 1884, p. 421).
- Læwenstein.* — Sur l'immunisation avec des mélanges atoxiques et subneutralisés (Zeitschrift f. exp. path. and Therap., 1914).
- Sur l'immunisation active du tétanos et de la diphtérie (Wien. Med. Wochenschrift, 1923).
 - Sur l'immunisation par toxines atoxiques (Deutsch. Med. Wochenschrift, 1921, p. 833).
- Marchand.* — L'Anatoxiréaction de Zoeller. Thèse Paris, 1925, n° 103.
- Marie.* — La Vaccination antidiphtérique (Presse Médicale, 28 février 1925).
- Martin.* — Sur l'immunisation antidiphtérique avec l'anatoxine (Bulletin de l'Académie de médecine, 29 avril 1924).

- Martin et Loiseau.* — Essai d'immunisation de collectivités avec l'anatoxine (Bulletin de la Soc. Méd. des Hôpitaux, 5 juin 1925 et 14 mai 1926).
- Immunité anti-diphtérique par l'anatoxine (Journal Médical français, 1926, n° 10).
- Meyer.* — Immunité active contre la diphtérie par la T. A. Durée de la vaccination (Journ. Am. Med. Assoc., 1922).
- Moffett.* — L'usage de la réaction de Schick et l'immunisation active par la T. A. (Amer. Clinic. Med. Baltimore, 1922, 372).
- Moody.* — L'Intradermo-réaction à la toxine diphtérique, (Journ. Amer. Medic. Assoc., 10 avril 1915).
- Mulsoy.* — La réaction de Schick et l'immunisation active par la T. A. (Journ. Amer. Medic. Assoc., 15 octobre 1921).
- Neff.* — Immunité active contre la diphtérie (Journal Amer. Med. Assoc., 1^{er} septembre 1922).
- Nicolle, Cesari, Debains.* — Etudes sur la précipitation mutuelle des anticorps et des antigènes (Annales de l'Institut Pasteur, 1920, p. 149 et 596).
- O'Brien.* — Réaction de Schick et immunisation active subéquente (Procéd. Royal Soc. of Méd., mai 1922).
- O'Brien et Eagleton.* — La réaction de Schick et l'immunisation active (Brit. Journ. Exp. Pathol., 1923).
- O'Brien, Eagleton, Okell, Glenny et Boxter.* — Nouvelle expérience avec la réaction de Schick (Lancet, 15 avril 1922).
- Opitz.* — Sur l'immunisation active contre la diphtérie (Berl. Klin. Woch., 1920, n° 92).
- Contribution à l'étude de l'immunité contre la diphtérie (Jahrb. fur Kind., 1920, n° 42).
- Prophylaxie antidiphtérique (Bull. Klin. Wochen., 19 déc. 1921).

- Contribution à l'étude de l'immunité contre la diphtérie
(Jahrb. für Kind., 1922, n° 97).
- Overton, Zingher et Tuarll.* — Etude sur la diphtérie à Cleveland (Journ. of infect. Diseases, 1916).
- Park.* — Réaction de Schick et ses applications pratiques
(Monthly Bull. Dep. Health, 1914).
- Immunisation pratique contre la diphtérie (Méd. Clin. Amer., Philadelphie, 1918-1919).
- Résultats de l'immunisation par le mélange T.A. (Proc. soc. exp. biology. Méd. New-York, avril 1919).
- Immunisation de l'enfant contre la diphtérie (New-York Médic. Journal, 1919).
- Immunisation par la T. A. (Journal of Amer. Médic. Assoc., Nov, 1922).
- Comparaison entre les résultats obtenus chez 90.000 enfants à Schick positif traités par la T.A. et 90.000 enfants non traités. (Assoc. Méd. Phys. Philadelphie, 1922).
- Réaction de Schick et T. A. (Ann. Childr. Hyg. Assoc. 1922, Albany).
- Usage de la réaction de Schick et les injections T.A. dans la prophylaxie de la diphtérie (New-York State Journ. Med., 1923).
- Immunisation active dans la diphtérie par T.A. (Amer. Journ. Obst. 1913, p. 1213).
- Immunisation active contre la diphtérie (Tr. Ass. Amer. Phys., 1918, n° 33),
- Immunisation de l'enfant contre la diphtérie (New-York Médic. Assoc., 1918 p. 221).
- Park, Schoæder et Zingher.* — La lutte contre la diphtérie
(Amer. Journal Public Health, janvier 1923).
- Park et Zingher.* — Applications pratiques tirées de la réaction

- tion de Schick (Proceeding of N. Y. Path. soc. octobre 1914, Board of Health, 1914-1915).
- Réaction de Schick et ses applications pratiques (Arch. of Pediatrics, 1914, p. 148).
 - Résultats de l'immunisation par la T. A. diphtérique et réaction de Schick (Med. Rec. 1916, n° 90).
 - Immunisation des enfants contre la diphtérie (Med. Rech., 1918, p. 615).
 - Durée de l'immunité antitoxique chez l'homme et l'animal après injection de T. A. (Arch. Pédiatr., 1917, p. 278).
Vaccination par les vaccins antimicrobiens, (Journ., of Amer. Médic. Assoc., déc. 1925).
- Park, Zingher et Serota.* — Immunisation et traitement de la diphtérie par la T. A. (Journ. Amer. Medic. Assoc. 1914, p. 859).
- Perivier.* — Immunisation spontanée occulte contre la diphtérie. Thèse Paris, 1925, n° 171.
- Pico.* — Immunisation antidiphtérique par l'anatoxine et les vaccins bactériens (Compte rendu de la Société de Biologie, 1925, p. 899).
- Potter (de).* — Immunisation par la toxine chauffée.
- Public Health Report.* — Réaction de Schick et immunisation contre la diphtérie.
- Ramon.* — Flocculation dans un mélange neutre de T. A. diphtérique (Société de biologie, 25 mars 1922).
- Sur une technique de titrage « in vitro » du sérum antidiphtérique (Société de biologie, 1^{er} avril 1922).
 - A propos du titrage « in vitro » du sérum antidiphtérique (Société de Biologie, 29 avril 1922).
 - Sur la concentration du sérum antidiphtérique et l'isolement de l'antitoxine (Société de biologie, 27 janvier 1923).

- Pouvoir flocculant et pouvoir toxique de la toxine diphtérique (Société de Biologie, 2 juin 1923).
 - Les anatoxines (Paris Médical, 6 décembre 1926).
 - Dissociation du complexe toxine-antitoxine diphtérique (Compte rendu de l'Académie des Sciences, 1923, 267).
 - La flocculation dans les mélanges de toxine et de sérum antidiphtérique (Annales de l'Institut Pasteur, décembre 1923).
 - Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtérique. Pouvoirs flocculant et propriétés immunisantes (Annales de l'Institut Pasteur, 1924, p. 1).
 - L'anatoxine diphtérique (Journal médical français, octobre 1926).
- Ramon et Zoeller.* — Vaccination par vaccins associés (Paris Médical, 15 janvier 1926).
- Reith, Frazer et Duncan (G.).* — Traitement de la diphtérie par le vaccin de toxique (Lancet, 1920, p. 246).
- Renault et Lévy (P.P.).* — Sur un nouveau procédé de vaccination antidiphtérique (Bulletin de l'Académie de médecine, 16 mai 1922 ; Presse médicale, 15 juillet 1922).
- L'immunisation antidiphtérique par le vaccin T. A. hyperneutralisé (Bulletin de l'Académie de médecine, 26 février 1926).
- Renault, Léon, Pluchet.* — Traitement des paralysies diphtériques par des mélanges T. A. hyperneutralisés (Bulletin de la Société de Pédiatrie, février 1924).
- Ribadeau-Dumas et Chabrun.* — Société méd. des Hôpitaux, 23 juillet 1926.
- Ribadeau-Dumas, Loiseau, Lacomme.* — Vaccination des nourrissons (Société médic. des Hôpitaux, 10 juillet 1925).
- Robinson.* — Raison de l'insuccès dans nos méthodes de lutte contre la diphtérie (Amer. Journ. publ. Health, juin 1922).

Roemer. — Mise en évidence de minimes quantités d'antitoxine diphtérique (*Zeitschrift für Immun*, 24 août 1909).

Rohmer. — La vaccination active des nourrissons, d'après Behring, (*Berl. Klin. Woch.*, 1914, n° 19).

— Sur l'immunisation active des nourrissons contre la diphtérie, d'après la méthode de V. Behring (*Jahrb. f. Kinderheilt*, 1916, n° 84).

— Sur la vaccination antidiphtérique d'après Behring (*Ergebn. d. innere Med. und Kindheilt*, n° 16.)

Rohmer et Lévy. — Immunisation active contre la diphtérie (*Archives de Médecine des Enfants*, oct. 1921).

— Vaccination antidiphtérique (*Archives de Médecine des enfants*, janvier 1923).

Rohmer et Zillhardt. — Compte rendu du XV^e Congrès français de Médecine. Strasbourg, 1924, p. 246.

Roubinovitch, Loiseau et Lafaille. — Immunisation chez l'enfant avec l'anatoxine diphtérique (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, mai 1924).

— Durée de l'immunisation active après vaccination. (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, mai 1926).

Roux. — Sur les sérums antitoxiques (Congrès international d'hygiène. Budapest, 1894).

Roux et Martin. — Contribution à l'étude de la diphtérie. Sérumthérapie (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1894, p. 609).

Roux, Martin et Chaillon. — 300 cas de diphtérie traités par le sérum antidiphtérique (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1893, p. 65).

Roux et Yersin. — Contribution à l'étude de la diphtérie (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, p. 629; 1889, p. 273; 1890, p. 385).

- Sajons.* — Quelques récentes observations sur la prophylaxie de la diphtérie (New-York Medical Journal, mars et juillet 1920).
- Schick.* — L'Intradermo-réaction de la toxine diphtérique chez l'homme (Munch. Med. Wochenschrift, 1913, p. 2608).
- Schæning.* — Présence d'antitoxine diphtérique dans le sang de certains chevaux normaux (Journal Amer. Veter. Assoc., juin 1922).
- Schreiber.* — Prophylaxie et thérapeutique de la diphtérie (Deutsche Mediz. Woch., 1913, p. 928).
- Schrøder et Park.* — Comparaison entre les vieilles et nouvelles préparations de T. A. (Journ. Amer. Medic. Assoc., oct. 1923).
- Smith.* — Différence de sensibilité vis-à-vis de la toxine diphtérique parmi les cobayes. Transmission héréditaire (Journ. of Medic. Research, 3 févr. 1905).
- Immunité active par les mélanges neutres T. A. (Journ. of Exper. Medic., 1909, p. 241).
- Werdt.* — Prophylaxie de la diphtérie (Schweiz. Med. Woch., nov. 1923).
- Weil-Hallé et de Lauberie.* — Prophylaxie antidiphtérique par la vaccination (Journal Médical Français, janvier 1920).
- Weinberg et Goy.* — Anatoxine botulinique (Compte rendu de la Société de Biologie, février, juin et novembre 1924, février 1925).
- Zangmeister.* — Communication sur le vaccin de Behring (Deutsche Mediz. Woch., 22 mai 1913, 979).
- Zapatero.* — Prophylaxie de la diphtérie. Son état actuel. L'anatoxine de Ramon (Information médic., mai 1926).

Zingher. — Immunisation active des enfants contre la diphtérie (Amer. Jour. of Dis. of Children, août 1918).

- La réaction de Schick dans l'armée territoriale (Journ. of Amer. Med. Ass., 1918, p. 227).
- La réaction de Schick et ses applications pratiques (Med. Research, 1918-572).
- Préparation et mode d'emploi du mélange toxine antitoxine pour l'immunisation active contre la diphtérie (Journal of infect. Dis. Nav., 1917).
- Mode d'emploi de la toxine diphtérique dans la réaction de Schick (Amer. Jour. of Dis. of Childr., avril 1916).
- Prophylaxie de la diphtérie dans les écoles publiques de New-York (Journal of Amer. Med. Assoc., 13 nov. 1920).
- La réaction de Schick. Standarisation de la toxine diphtérique (Journ. of Amer. Med. Assoc., 1922, p. 410).
- Résultats de l'immunisation active avec le mélange T A (New-York State Journ., janvier 1923).

Zøeller. — Vaccination par l'anatoxine diphtérique chez l'adulte (Bulletin de la Soc. méd. Hôp., 1924).

- Anatoxi-réaction ou protéino-réaction révélatrice de l'allergie diphtérique (Bulletin de la Soc. méd. Hôp., 10 juillet 1924).
- Allergie diphtérique (Soc. méd. Hôp., 25 juillet 1924).
- Anatoxine streptococcique (Bulletin de la Soc. de Biologie, 31 janvier 1925).
- La réceptivité et l'immunité dans la diphtérie (Presse médicale, 27 sept. 1924).
- Le sujet allergique immunisé (Société médicale des Hôpitaux, 31 oct. 1924).

- — Résultats éloignés de la vaccination (Bulletin de la Soc. méd. Hôp., 8 mai 1925).
- Vaccination chez les très jeunes sujets (Bulletin de la Soc. méd. des Hôpitaux, 24 juillet 1925).
- Vaccination antidiphtérique par l'anatoxine (Bulletin de l'Académie de Médecine, 9 mars 1926, 2 décembre 1924).
- Transmission de l'immunité antidiphtérique du cobaye femelle à sa descendance (Compte rendu de la Société de Biologie, 1923, p. 432).
- La vaccination contre la diphtérie (Presse médicale, 19 mai et 26 mai 1926).

Zæller et Manoussakis. — Rapports de l'anatoxi-réaction avec les germes diphtérimorphes (Bulletin de la Société de Biologie, 9 mai 1925).